(Aus der Pathologisch-Anatomischen Anstalt der Universität Basel
[Vorsteher: Prof. Dr. A Werthemann].)

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. F. Roulet

# Zur Kenntnis der Hyper- und Hypoproteinämie unter Berücksichtigung der Plasmazellenfrage

## Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

**Cécile Schlienger**
med. pract., von Basel

Basel 1945

VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. F. Roulet
Tag der Promotion: 9. März 1945

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderdruck aus der
« Schweiz. Zeitschrift für Pathologie und Bakteriologie », Vol. VIII, Fasc. 3/4

# Zur Kenntnis der Hyper- und Hypoproteinämie unter Berücksichtigung der Plasmazellenfrage.

## *Einleitung.*

Die Grundlage unserer Arbeit, die ein Beitrag zur Frage der Bluteiweißkörpergenese sein soll, wurde gegeben durch die Beobachtung zweier Fälle, die sich klinisch durch abnormen Eiweißgehalt des Blutes (der eine wies eine Hyper-, der andere eine Hypoproteinämie auf) und pathologisch-anatomisch durch erhöhten Plasmazellgehalt verschiedener Organe auszeichneten.

Nach einer zusammenfassenden Darstellung der möglichen Ursprungsorte des Bluteiweißes wird besprochen, welche Zusammenhänge zwischen Plasmazellen und Bluteiweiß unserer beiden Fälle bestehen und wie ein pathologisch ähnlicher Befund bei klinisch verschiedenen Krankheitsbildern zu erklären ist.

## *Genese der Bluteiweißkörper.*

Trotz vielen Forschungen auf diesem Gebiet ist es heute noch nicht möglich, mit Sicherheit einem Organ oder einer Zellart die Aufgabe der Bluteiweißkörperbildung zuzuschreiben.

Früher glaubte man, daß das Eiweiß, ähnlich dem Fett, bereits in der Darmwand resynthetisiert würde. Auch dachte man daran, daß das Eiweiß des Blutes Produkt des Zellstoffwechsels sei *(Schenk),* oder daß es aus zerfallenden Körperzellen (Leukocyten, Thrombocyten, Bindegewebszellen) stamme *(Herzfeld* und *Klinger).*

Jedoch schon *Sahli* hat darauf hingewiesen, daß das Blut ein Sekret sei, und hat somit den Ursprungsort des Bluteiweißes in eine *sezernierende Zelle* verlegt. Auch *Rohr* sieht in der Art, wie sich das Bluteiweiß bei Entzündungen verschiebt (nämlich in 3 Phasen: in Latenz, Abnahme, Zunahme), die Reaktionsweise einer Zellart.

Nach neueren Forschungen glaubt man solche eiweißproduzierenden Zellen gefunden zu haben, und zwar in der Leber, im Knochenmark und im reticuloendothelialen System und auch in den Plasmazellen.

Im folgenden wird kurz eingegangen auf die Grundlagen dieser Hypothesen, insbesondere wird auseinandergesetzt, weshalb die Plasmazellen als Bluteiweißbildner in Frage kommen.

1. Die Leber wird als Ursprungsort der Bluteiweißkörper angesehen, weil man bei Schädigungen dieses Organs durch Intoxikationen und Infekte ein Absinken des Fibrinogens im Blut feststellen kann. Seitdem wir aber nach *Morawitz* wissen, daß in der kranken Leber ein Ferment entstehen kann, das Fibrinogen auflöst, dürfen wir in solchen Fällen nicht ohne weiteres aus dem Absinken dieser Eiweißfraktion auf ihre Genese in der Leber schließen.

Auch zeigen Versuche an Tieren, denen man die Leber operativ entfernt hat, nur ein Absinken, nicht einen vollständigen Schwund des Fibrinogens. Somit dürfte feststehen, daß die Leber nicht als einziges Organ für die Fibrinogenbildung in Frage kommt.

Klinische Beobachtungen von Leberschaden (z. B. bei *Pick*schem Syndrom) und Hypalbuminämie lassen weiterhin die Leber als Albuminbildner erscheinen *(Stadler* u. *Stinger; Kits van Waveren).*

2. Auch im Knochenmark kann man einen möglichen Bluteiweißbildner erkennen:

Ganz allgemein sieht man bei Knochenmarksregeneration eine Eiweißvermehrung, bei Knochenmarksdegeneration eine Eiweißverminderung im Blut *(Beumer* u. *Burger).*

Man kann bei Schädigungen des Knochenmarks, z. B. durch Krebsmetastasen, bei intakter Leber und Milz, ein Absinken des Fibrinogens sehen.

Sternalblut gerinnt auch schneller als Venenblut, und *Jürgens* konnte zeigen, daß dies am erhöhten Fibrinogengehalt des ersteren liegt.

Ueber die Frage, welcher Zellart des Knochenmarkes man diese eiweißbildende Funktion zuschreiben soll, ob dem leuko- oder erythropoetischen System oder dem Megakaryocytenapparat, sind die Meinungen noch geteilt. Durch *Magnus-Levy* wurde das Knochenmark erneut als möglicher Bluteiweißbildner in den Vor-

dergrund gestellt; er erkannte nämlich das multiple Myelom als Knochenmarkstumor und zog aus der dabei vorkommenden Hyperproteinämie folgenden Schluß:

Das vermehrte Bluteiweiß wird von den Geschwulstzellen gebildet, und da diese im Prinzip die Funktion ihrer Mutterzellen nachahmen, so wird auch das normale Knochenmark Eiweiß produzieren und ans Blut abgeben.

*Apitz* jedoch wies darauf hin, daß die Stammzelle des multiplen Myeloms die Plasmazelle sei (deshalb trägt jetzt die Geschwulst den Namen Plasmocytom) und daß somit ihr die Aufgabe zukomme, normalerweise Bluteiweiß zu bilden.

3. Das Reticuloendothel des Knochenmarkes wie auch das gesamte reticuloendotheliale System kommen weiterhin als Bluteiweißbildner in Frage:

Bei generalisierter Reticulose kann man im Blut ein Ansteigen des Globulins und in der Leber, Milz und im Knochenmark eine Vermehrung der lymphoiden Reticulumzellen (neben einer solchen der Plasmazellen) finden. Auch nach Einverleibung von Antigenen oder bestimmter chemischer Stoffe kann man eine Zunahme des RES in verschiedenen Organen und der grobdispersen Phase des Bluteiweißes erkennen (*Heinlein* und andere).

Man erkannte im Reticuloendothel ein verbindendes System, das alle jene Organe, die für die Bluteiweißbildung in Frage kommen, nämlich Leber, Knochenmark und auch Milz gemeinsam haben. Selbst die Plasmazellen zeigen eine Beziehung zu diesem System, indem sie sich, nach der Meinung gewisser Autoren, daraus entwickeln.

4. Wie bereits oben erwähnt wurde, schreibt *Apitz* den Plasmazellen die Aufgabe der Bluteiweißbildung zu. Er glaubt, daß die Zahl dieser Zellart, wenn man ihr Vorkommen im ganzen Körper berücksichtigt, groß genug sei, um diese Arbeit zu leisten.

Es ist das besondere Verdienst von *Apitz,* und nach ihm auch von *Braß,* uns über den pathologischen Eiweißhaushalt des Plasmocytomträgers, so weit es heute möglich ist, aufgeklärt zu haben:

Die Plasmocytomzellen produzieren pathologische Eiweißstoffe, die im Blut als Paraproteine kreisen und ihrer Fällbarkeit nach dem Euglobulin (seltener dem Pseudoglobulin) nahestehen. Jenes Eiweiß kann, unter noch nicht restlos aufgeklärten Bedingungen, im Gewebe als Paramyloid abgelagert, oder durch die

Nieren als *Bence-Jones*scher Eiweißkörper und, nach *Braß,* auch durch die Speicheldrüsen ausgeschieden werden.

Als weitere Manifestation der Eiweißproduktion durch die Plasmocytomzellen sind die hyalinen Tropfen und die Krystalle der Nieren anzusehen, ebenso die Krystalle der Plasmocytomzellen selbst und die des Interstitiums, so wie weiterhin die *Russel*schen Körperchen. *Apitz* glaubt aus dem färberischen Verhalten und aus der Form dieser Eiweißniederschläge auf nahe chemische Verwandtschaft dieser Stoffe schließen zu dürfen.

Er suchte nun auch nach Zeichen der Eiweißproduktion in normalen, nicht geschwulstmäßig entarteten Plasmazellen und fand sie in Form von *Russel*schen Körperchen und in Krystallen.

Weiterhin konnte *Fleischhacker* in Plasmazellen des Knochenmarkes Bildung von reichlichen Vakuolen beobachten, die er als Zeichen der Sekretion deutete, und zwar der Sekretion von Globulin, da diese Eiweißfraktion im Blut erhöht war.

Auch erkannte man, daß die Basophilie der Plasmazellen, eine Eigenschaft, die sonst nur jugendliche Zellen aufweisen, mit ihrem Eiweißgehalt zusammenhängt, ohne indessen zwingende Beweise (z. B. auf histochemischem Weg) für diese Auffassung erbringen zu können.

Auch folgende zahlreiche Beobachtungen sprechen für eine Beteiligung der Plasmazellen an der Bluteiweißbildung:

Bei akuten und chronischen Entzündungen, bei anaphylaktischen Reaktionen, bei Agranulocytose auf allergischer Basis kann man im Blut eine Hyperglobulinämie und im Knochenmark, wie auch in anderen Organen, einen Anstieg der Plasmazellen sehen.

Auch bei Bildung von Antikörpern im Organismus findet man das gleiche Phänomen: so konnten *Bjørnboe* und *Gormsen* an Kaninchen, nach Immunisierung mit polyvalenten Seren, eine Vermehrung von Plasmazellen in verschiedenen Organen feststellen, der ein paralleler Anstieg des Globulins und der Antikörper im Blut folgte. Diese Forscher kamen zum Schluß, daß die Antikörper, die an eine bestimmte Globulinart gebunden sind, durch die Plasmazellen produziert werden.

Immer wieder, auch bei verschiedenen Krankheiten, wie bei malignen Tumoren, Lebercirrhosen, Endocarditis lenta, Besnier-Boeckscher Krankheit, konnte man Plasmazellvermehrung im Knochenmark und Globulinerhöhung im Blut finden.

*Wegelin* beschrieb unlängst einen Fall von Hyperprotein-

ämie mit Albumin/Globulinquotientumkehr, Bronchiektasen, indurativer Lungenspitzentuberkulose und chronischer Pneumonie mit starker Plasmazellvermehrung in Lymphknoten, Milz, Lunge, Knochenmark und Leber. Bis jetzt war dies vielleicht der einzige bekannte Fall, bei dem im Hinblick auf die Eiweißstörung die verschiedenen Organe auf ihren Plasmazellgehalt hin untersucht worden waren.

Alle obigen Beobachtungen lassen sich erklären mit der Annahme, daß die vermehrten Plasmazellen das allzureichliche Globulin bilden.

Entgegen der soeben dargelegten Auffassung glauben *Askanazy* und *Dubois-Ferrière* nicht an eine eiweißsezernierende, sondern an eine eiweißresorbierende Funktion der Plasmazellen. Sie sehen im Globulin- und Plasmazellanstieg einen parallelen Vorgang: sie glauben, daß das vermehrte Globulin zur Abwehr der Entzündung dient und daß die Plasmazellen reichlich erscheinen, um Gewebsabbauprodukte aufzunehmen.

Sie stützen ihre Annahme, daß Plasmazellen Eiweiß resorbieren mit der Feststellung, daß im Darm von menschlichen Foeten keine Plasmazellen zu finden sind und daß sie aus dem Darm hungernder Tiere verschwinden.

*Rohr,* ein Vertreter der Sekretionstheorie, und *Dubois-Ferrière,* ein Vertreter der Resorptionstheorie, kommen jedoch beide auf den Gedanken, daß eventuell beide Funktionen in der Plasmazelle vereinigt sein könnten.

Daß dies wohl möglich ist, wird einem am ehesten verständlich, wenn man sich vor Augen führt, wie der Körper sein Eiweiß aufbaut:

Der Mensch muß täglich ein bestimmtes Quantum Eiweiß zu sich nehmen, damit der Organismus im Stickstoffgleichgewicht bleibt. Das Nahrungseiweiß wird im Darm in seine Bestandteile zerlegt, diese werden ins Blut aufgenommen und auf diesem Wege jeder Körperzelle zugeführt. Diese baut mit Hilfe ihrer Fermente das körpereigene Eiweiß auf. Glauben wir daran, daß es Aufgabe einer bestimmten Zelle sei, gleichgültig ob es sich um Leber-, Knochenmarks- oder Plasmazelle handle, das Bluteiweiß zu bilden, so wird auch sie Eiweißbestandteile aufnehmen, diese umbauen und ans Blut abgeben.

Dieser Vorgang schließt also eine Resorption und eine Sekretion in sich.

Es ist nach dieser Annahme auch verständlich, daß Zellen, die normalerweise Eiweiß bilden, dort auftreten werden, wo sie durch einen Entzündungsprozeß zerfallendes Eiweiß aufnehmen und wieder verarbeiten können, wie wir es bei den Plasmazellen sehen.

*Beschreibung der eigenen Fälle:*

1. FALL. *Krankengeschichte* (aus der Med. Klinik Basel): Die Kranke suchte nach ihrem 40. Lebensjahr zu wiederholten Malen die Klinik auf wegen chronischer Pneumonie, aus der sich eine Pleuritis und ein Lungenabszeß entwickelten. Das Leiden wurde weiterhin kompliziert durch eine dekompensierte Mitralinsuffizienz mit Anasarka und durch eine Hautaffektion, die die Kranke veranlaßte, längere Zeit in der Dermatalogischen Klinik zu verweilen. Man stellte dort die Diagnose *Senear-Usher*sche Krankheit (Pemphigus erythematoides) und behandelte die Kranke mit Erfolg. Kurze Zeit darauf erlag sie jedoch nach Wiedereintritt in die Med. Klinik erneuten bronchopneumonischen Schüben im Alter von 44 Jahren.

An Befunden sind zu erwähnen:

An der oberen Grenze der Norm liegende Eiweißwerte im Blut:

| | | |
|---|---|---|
| Gesamt-N | 1310 mg% | |
| Rest-N | 36 mg% | |
| Eiweiß-N | 1274 mg% | = 100 % |
| Albumin-N | 414 mg% | = 32,5% |
| Globulin-N | 860 mg% | = 67,5% |
| Fibrinogen in Plasma | 319 mg% | |

*Takata*-Reaktion +, Calcium im Blut 8,39%.

Anämie mit starker Leukopenie. Keine *Bence-Jones*schen Eiweißkörper im Urin.

*Sektionsbericht* (Nr. 1121/1943):

Schwere allgemeine Blutstauung bei vollständiger Synechie des Herzens mit dem Herzbeutel, Dilatation beider Herzkammern, leichte verrucöse Endocarditis der Mitralklappe. Obliteration beider Pleurahöhlen, Lunge mit chronischer Stauung und frischer konfluierender Bronchopneumonie des linken Unterlappens. Leber, Milz und Adnexen mit ihrer Umgebung verwachsen. Hyperplasie der meisten Lymphknoten.

Die histologische Untersuchung ergab eine starke plasmazellige Durchsetzung der Lymphknoten und der Milz und eine mäßige solche des Knochenmarkes, der Lungen und der Leber:

Die Lymphknoten lassen breite Sinus erkennen, bei kaum sichtbaren Follikeln. Die Markstränge sind dicht angefüllt mit Plasmazellen (siehe Abbildung 1). Auch die Milz zeigt nur kleine Follikel und eine Pulpa, die besonders um die Trabekel herum von Plasmazellen geradezu wimmelt. Im Knochenmark sind diese Zellen ebenfalls reichlich vorhanden, sie liegen diffus oder in kleinen Gruppen angeordnet. In der Lunge finden sich die Plasmazellen besonders um die kleinen Gefäße oder Bronchien der Septen und in der Leber in den *Glisson*schen Scheiden. Auch in den Schwarten der verschiedenen Organe kann man kleine Plasmazellnester antreffen.

Die Plasmazellen sind überall von typischem Bau: sie sind ziemlich groß, rundlich bis ovalär, ihr Protoplasma färbt sich kornblumenblau (nach *Giemsa*) und mit Methylgrün-Pyronin intensiv rot; ihr Kern liegt etwas exzentrisch und weist Radspeichenstruktur auf, oft ist auch ein perinukleärer Hof zu erkennen. Im Protoplasma sind hie und da Vakuolen und *Russel*sche Körperchen sichtbar; die letzteren kommen auch außerhalb der Zellen, oft in himbeerartiger Anordnung, vor (siehe Abbildungen 1, 2 und 3).

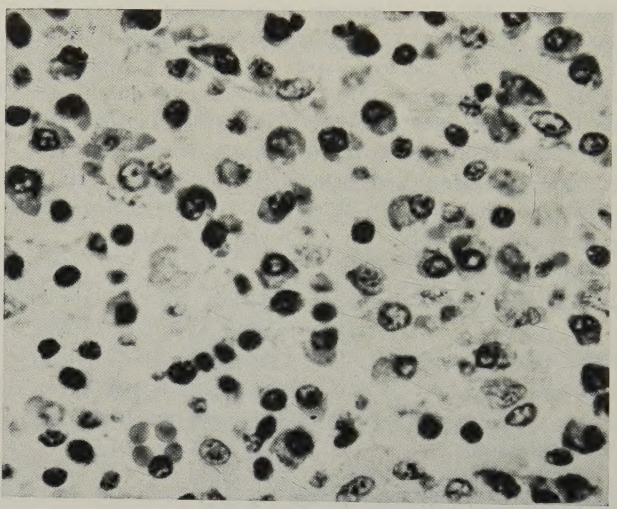


*Abb. 1.* Ausschnitt aus einem Lymphknoten. Markstränge mit reichlichen Plasmazellen. Unten, etwas links 4 *Russel*sche Körperchen.

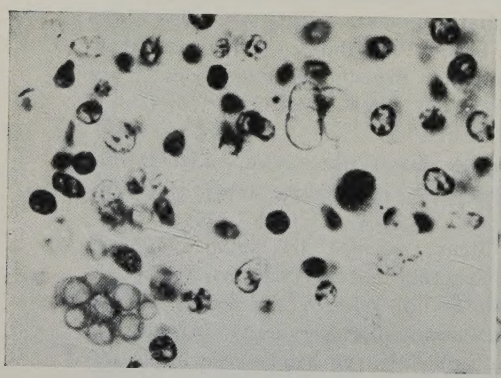


*Abb. 2.* Ausschnitt aus einem Lymphknoten. Zahlreiche Plasmazellen und ein himbeerförmiges *Russel*sches Körperchen.

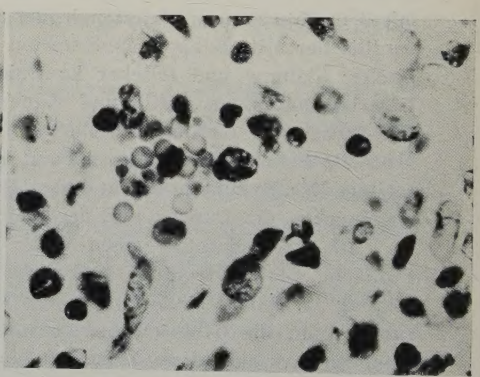


*Abb. 3.* Ausschnitt aus einem Lymphknoten. Zahlreiche Plasmazellen und zerfallendes himbeerförmiges *Russel*sches Körperchen.

Die Reticulumzellen verschiedener Organe zeigen nicht selten, besonders in ihrer Kernstruktur, eine Aehnlichkeit mit Plasmazellen, ohne daß sich jedoch ihr Protoplasma mit Methylgrün-Pyronin rot färbt.

2. FALL. *Krankengeschichte* (aus der Med. Klinik Basel): Es werden nur die zum Verständnis notwendigsten Angaben gemacht, da *Pinösch* die klinisch interessanten Zusammenhänge dieses Falles bereits veröffentlicht hat. 1938 erkrankte der damals 26jährige Mann an einer Pleuritis exsudativa, die trotz Therapie keine Heilungstendenz zeigte. Im Pleurapunktat war der Tierversuch auf Tuberkulose negativ und blieb es auch in Zukunft. Rascher Gewichtswechsel sei damals auffällig gewesen. Etwa ein Jahr später trat Ascites auf. Da das Punktat nicht entzündlicher Natur war, ließ man die Verdachtsdiagnose Peritonitis tbc. fallen. Auch die Lungen zeigten keinen tuberkulösen Prozeß. Der Kranke hielt sich damals in einer Heilstätte auf, von wo man ihn wegen Auftretens von therapieresistenten Oedemen der unteren Extremitäten auf die Med. Klinik Basel verlegte.

Hier erkannte man eine Hypoproteinämie, auf die man die allgemeine Wassersucht zurückführte. Die Herzaktion war dabei regelmäßig, ohne Geräusche, mit leisen Tönen, eine Cyanose fehlte. Die Leber war groß, glatt und derb. Nach einem einjährigen Aufenthalt zu Hause betrat der Kranke mit denselben Beschwerden erneut die Klinik, wo er im Alter von 29 Jahren einer Urämie erlag.

An Befunden sind zu erwähnen:

Blutstickstoffwerte:

| | | |
|---|---|---|
| Gesamt-N | 700 mg% | |
| Rest-N | 35,8 mg% | |
| Eiweiß-N | 664,2 mg% | = 100 % |
| Albumin-N | 54,7 mg% | = 8,2% |
| Globulin-N | 609,5 mg% | = 91,8% |
| Fibrinogen | 0,481 % | |

Bei weiteren Messungen blieben die Werte immer etwa dieselben.

*Takata*-Reaktion neg.; im Urin Urobilin und Urobilinogen positiv; Ascites- und Pleurapunktat nicht entzündlicher Natur; stark erniedrigte Calciumwerte im Blut, woraus Tetanie-Anfälle resultierten; Blutbild: Anämie, Leukocytose, Lymphopenie; im Sternalpunktat 1,5% Plasmazellen (bezogen auf 100 weiße Zellen); Blutzuckerbelastungskurve protrahiert und etwas flach; Temperatur meistens normal.

*Sektionsbericht* (Nr. I/1942):

Schwere allgemeine Wassersucht: linksseitiger Hydrothorax, Ascites, Oedeme des Skrotums, der Beine, des Gehirns und der Hirnhäute. Schwielige Syncretio pericardii auf tuberkulöser Grundlage bei verkäsender Tuberkulose der Kranzarterien; Dilatation und Verfettung des Herzmuskels; alte recidivierende, exsudative Pleuritis rechts mit Bildung einer dicken Schwarte; Lunge klein, stellenweise atelektatisch; tuberkulöses Geschwür der *Bauhin*schen Klappe. Konglomerattuberkel der linken Nebenniere; geringe Miliartuberkulose der Leber und Milz; leichte Perisplenitis cartilaginea, Beginn einer Lebercirrhose. Nieren praktisch normal.

Die mikroskopische Untersuchung ergab starke plasmazellige Durchsetzung besonders der Lymphknoten und des Knochenmarkes, weniger der Milz und der Lungen. Epithelkörperchen intakt.

Auch hier liegen die Plasmazellen besonders reichlich in den Marksträngen der Lymphknoten, wo sie das lymphatische Gewebe verdrängen. In der Milz ist die auffallendste Veränderung eine massenhafte Leukocytenüberschwemmung, neben der man aber immerhin noch vermehrte Plasmazellen erkennen kann. Auch im Knochenmark treten diese Zellen reichlich auf, ohne besonders gruppiert zu sein; in der Lunge sind sie hauptsächlich unter der Schwarte, weniger diffus in den Septen und in den Alveolen zu finden.

Auch in diesem Falle trifft man in den verschiedenen Schwarten Plasmazellnester, und auch hier zeigen Reticulumzellen bestimmter Organe in ihrer Kernstruktur eine Aehnlichkeit mit Plasmazellen.

Für die Zurverfügungstellung der Krankengeschichten möchten wir Herrn Prof. *Staub* und Herrn Prof. *Lutz* bestens danken.

### *Was tragen nun unsere beiden Fälle zur Frage der Bluteiweißbildung bei?*

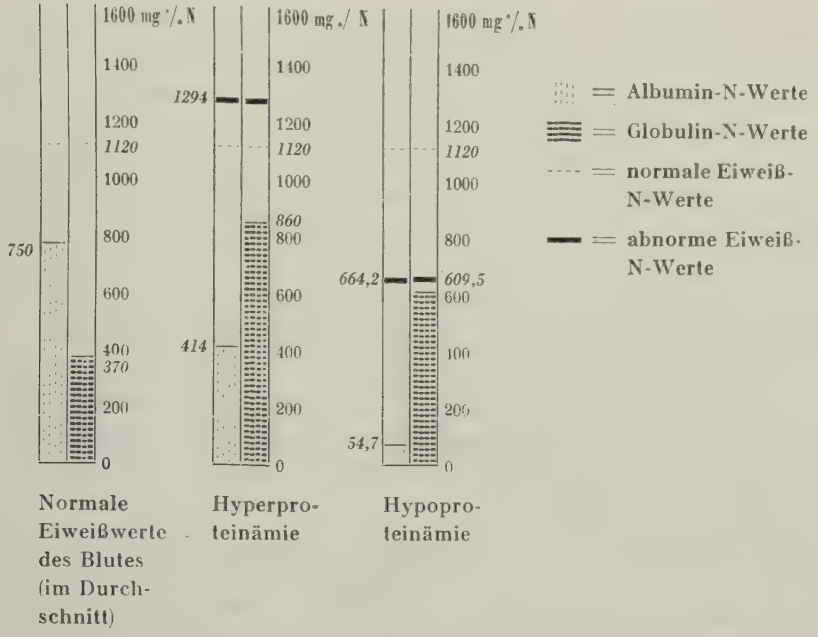
Der erste Fall mit seiner Hyperproteinämie, Albumin/Globulinquotientumkehr, chronischer Pneumonie und Plasmazellvermehrung in verschiedenen Organen entspricht wohl ganz dem oben erwähnten, von *Wegelin* veröffentlichten Fall. Er läßt sich auch im gleichen Sinne deuten wie jener, nämlich als Hinweis darauf, daß die vermehrten Plasmazellen das erhöhte Globulin bilden.

Wie jedoch läßt sich unser zweiter Fall erklären, der durch Hypoproteinämie und Plasmazellvermehrung gekennzeichnet ist? Entsprechend dem ersten Fall sollten wir eigentlich bei einem zu tiefen Eiweißgehalt des Blutes eine abnorm geringe Plasmazellzahl in den Organen erwarten.

Wenn wir jedoch nicht nur den Gesamteiweißspiegel der beiden Fälle betrachten, sondern die Größe der einzelnen Fraktionen, so sehen wir, daß sie folgendes gemeinsam haben: tiefe Albumin- und hohe Globulinwerte. Diese Tatsachen gehen am besten aus der graphischen Darstellung Seite 231 oben hervor.

Im Prinzip ist die Eiweißverteilung in beiden Fällen die gleiche; nur ist im Falle der Hypoproteinämie das Absinken des Albumins stärker und die Vermehrung des Globulins nicht so gewaltig, daß durch sie der normale Eiweißgehalt des Blutes erreicht oder sogar überschritten würde.

Es läßt sich also auch bei tiefem Gesamteiweißgehalt des Blutes zeigen, daß Plasmazellvermehrung und zu hoher Globulin-




gehalt des Blutes zusammen vorkommen. Dies könnte ohne weiteres dafür sprechen, daß die Plasmazellen das Globulin produzieren.

*Schönholzer* beschrieb einen Fall von Plasmazellverminderung im Knochenmark und Herabsetzung des Fibrinogens im Blut. Diese Beobachtung bestätigt unsere Annahme, daß man nur bei Absinken der grobdispersen Phase der Bluteiweißkörper eine Verminderung des Plasmazellgehaltes der Organe zu erwarten hat.

Bevor wir darzustellen versuchen, wo wir den Grund zu dieser pathologischen Eiweißverschiebung zu suchen haben, müssen wir noch kurz auf folgende Frage eingehen:

Stammen die verschiedenen Eiweißfraktionen des Blutes aus *verschiedenen* Zellen, oder ist nur *eine* Zellart für die Produktion des gesamten Bluteiweißes verantwortlich?

Die einen glauben, daß nur eine Zelle alle Fraktionen bilde, je nach Bedarf, oder daß diese Zelle ein einheitliches Eiweiß erzeuge, das im Körper umgewandelt werde, z. B. durch Aenderung von Seitenketten, in die verschiedenen Eiweißfraktionen des Blutes. *Dirr* glaubt, daß eine solche Umwandlung mit Hilfe eines Organes (Leber? Knochenmark?) geschehe.

Andere jedoch sind der Meinung, daß die grob- und fein-

dispersen Eiweißstoffe des Blutes verschiedenen Ursprungs seien, daß die ersteren z. B. aus den Plasmazellen, die letzteren aus der Leber stammen. Ein Ursprung des Albumins in der Leber würde sein Absinken bei Leberschäden erklären. Gegen seine Bildung in Plasmazellen sprechen die Tatsachen, daß man bei Albuminmangel, wie er bei Nephrosen auftritt, nie vermehrte Plasmazellen antrifft und daß man bei Plasmazellvermehrung nie ein Ansteigen des Albumins erkennen kann.

Nach diesen Erörterungen scheint es auch uns wahrscheinlich, daß die grob- und feindispersen Bluteiweißstoffe getrennten Ursprungs sind.

Kehren wir nun zu unserem Ausgangsproblem zurück und suchen wir zu ergründen, wo die eigentliche Ursache der Eiweißverschiebung unserer beiden Fälle liegt:

Wir müssen uns dabei folgende Frage vorlegen:

Ist der erste Schritt zum pathologischen Geschehen in die Plasmazellen selbst zu verlegen oder ist ihre Vermehrung ein sekundärer Vorgang?

Im Falle der Hyperproteinämie würden wir einen primären Plasmazellschaden am ehesten in einer Wucherung dieser Zellart suchen. Wir müßten uns dabei vorstellen, daß die Organe durch die Anwesenheit der sich in ihnen vermehrenden Zellen geschädigt würden, daß es dadurch in der Lunge zur chronischen Pneumonie, an den serösen Häuten zur Exsudation käme. Eine geschwulstmäßige Vermehrung der Plasmazellen scheint uns jedoch nicht wahrscheinlich, da der Aufbau der Zellen, ihre Größe und Form, wie auch ihre Anordnung im Gewebe nichts Abnormes erkennen läßt.

Im Falle der Hypoproteinämie könnte man an eine funktionelle Minderwertigkeit der Plasmazellen denken. Man könnte sich vorstellen, daß die einzelne Zelle nicht mehr imstande wäre, genügend Eiweiß abzugeben, und daß zum Ausgleich dieses Ausfalles vermehrt Plasmazellen gebildet würden. Auf diese Weise ließe es sich jedoch nicht erklären, weshalb das Albumin, das, wie wir oben gezeigt haben, wahrscheinlich aus der Leber stammt, absinkt und das Globulin, das seinen Ursprung möglicherweise in den Plasmazellen hat, ansteigt.

Nach diesen Ueberlegungen, die keinen primären Plasmazellschaden aufdecken konnten, sei noch folgende Tatsache zur Klärung unserer Frage erwähnt:

*Bjørnboe* und *Gormsen* konnten in ihrer oben zitierten Arbeit zeigen, daß in verschiedenen Organen immunisierter Kaninchen eine Plasmazellvermehrung festzustellen war. Diese wird in diesem Falle sicher sekundärer Natur gewesen sein.

Vergleichen wir die Beobachtungen dieser Forscher mit den unsrigen, so können wir eine auffallende Uebereinstimmung erkennen in der Auswahl der von der Plasmazellvermehrung betroffenen Organe und sogar im Grad dieser Vermehrung in den einzelnen Organen. Bei einer derartigen Aehnlichkeit der histologischen Befunde liegt es auf der Hand, anzunehmen, daß auch in unseren beiden Fällen die Plasmazellvermehrung sekundär erfolgt sein wird.

Wenn wir nun nach einem Umstand suchen, der eine Plasmazellvermehrung nach sich ziehen könnte, so müssen wir, nach der oben erwähnten Möglichkeit der Eiweißbildung dieser Zellen, an einen erhöhten Globulinbedarf des Körpers denken. Wir können uns vorstellen, daß der Organismus zur Abwehr der chronischen Entzündungen reichlich Antikörper braucht und sie in Form von Globulinen produziert. Hiemit wäre es verständlich, weshalb in unseren beiden Fällen mit chronischer Tuberkulose und chronischer Pneumonie eine Hyperglobulinämie zustande kommt. Wir könnten jedoch noch nicht verstehen, weshalb es in einem Falle zur Hypoproteinämie kommt; denn wenn wir annehmen, daß der Organismus die Tendenz zeigt, den Bluteiweißgehalt konstant zu halten, so brauchte bei einer Ueberproduktion von Globulin nur so viel Albumin aus dem Blut zu verschwinden, als nötig wäre, um eine Hyperproteinämie zu verhüten.

Aber auch das Absinken des Bluteiweißes unter die Norm läßt sich erklären durch folgende Ueberlegungen: Der Grund der Eiweißverschiebung kann in einem Albuminsturz liegen, dem sekundär ein Globulinanstieg folgt. Wir müssen dabei, da wir der Meinung sind, daß das Albumin aus der Leber stammt, nach einem Leberschaden suchen. Wir finden ihn auch tatsächlich, und zwar im Falle der Hypoproteinämie in Form einer beginnenden Cirrhose. Wir können somit annehmen, daß die insuffiziente Leber nur noch wenig Albumin bilden kann, und daß vermehrt Globulin produziert wird, um den Ausfall auszugleichen, ohne daß dabei der normale Bluteiweißwert erreicht würde.

Auch im Falle der Hyperproteinämie können wir in Form einer schweren Stauung einen Leberschaden erkennen. Somit dür-

fen wir wohl auch hier annehmen, daß der tiefe Albuminwert nicht nur sekundär bei Globulinvermehrung, sondern zum Teil auch primär durch die Leberinsuffizienz zustande kommt.

Wenn wir nun zusammenfassend die Eiweißverschiebung unserer beiden Fälle betrachten, so kommen wir zu folgendem Schluß:

Einerseits führt ein Leberschaden zum Absinken des Albumingehaltes des Blutes, andrerseits werden zur Abwehr gegen chronische Entzündungen reichlich Antikörper in Form von Globulinen gebildet. Je nach der Größe der beiden Faktoren liegt der Gesamteiweißgehalt des Blutes unter oder über der Norm.

Da der Körper dabei vermehrt Globulin benötigt, wird er gezwungen, jene Zellen, die normalerweise diese Eiweißfraktion bilden, reichlicher zu produzieren. Da wir in unseren beiden Fällen eine so eindeutige Plasmazellvermehrung in verschiedenen Organen finden, glauben wir annehmen zu dürfen, daß die Plasmazelle diese globulinproduzierende Zelle darstellt.

*Wir sehen also im Plasmazellanstieg der Organe eine Gewebsmanifestation der Hyperglobulinämie.*

Mit der Annahme, daß die Eiweißverschiebung auf einer Leberinsuffizienz oder auf einer Antikörperproduktion beruht, nehmen wir uns das Recht, sie essentiell zu nennen.

*Wuhrmann* hat (unter anderen) letzthin eine Hypoproteinämie beschrieben. Im Gegensatz zu unserem Fall wurden dort alle Eiweißfraktionen etwa gleich stark erniedrigt gefunden. Vielleicht ist es somit bereits klinisch möglich, an der Größe der einzelnen Eiweißfraktion zu erkennen, ob eine Hypoproteinämie essentiellen Charakter trägt oder nicht. Durch die Abnahme des Albumins haben beide Krankheitsbilder die allgemeine Wassersucht gemeinsam, da diese Eiweißfraktion für den Wasserhaushalt von Bedeutung ist.

Auf die Zusammenhänge der Hypalbumin- und Hypocalcämie wird hier nicht näher eingegangen, da es *Pinösch* an Hand unseres Hypoproteinämiefalles bereits getan hat. Es sei nur erwähnt, daß auch unser Hyperproteinämiefall bei niedrigem Albuminwert eine, wenn auch geringe, Calciumverminderung im Blut zeigt.

Es ist nicht die Aufgabe unserer Arbeit, zur Frage der Plasmazellgenese Stellung zu nehmen und zu entscheiden, ob diese Zellen

aus den Lymphocyten oder aus dem R.E.S. stammen oder ob sie ein eigenes System darstellen. Durch Studien an Schnittpräparaten dürfte dies wohl gar nicht möglich sein. Wir möchten am ehesten eine Verwandtschaft der Plasmazellen mit den Zellen des Reticulums annehmen, da wir, wie bereits oben gezeigt wurde, eine gewisse Aehnlichkeit der Kernstruktur beider Zellformen erkennen konnten.

Weiterhin sei noch zur Frage, ob Plasmazellen verschiedener Organe verschiedene Funktionen tragen, folgendes erwähnt:

Unsere Beobachtung widerspricht der Anschauung *Möschlins*, der glaubt, daß nur jene Plasmazellen, die aus dem Knochenmark stammen, eine Beziehung zum Eiweißgehalt des Blutes haben. Da in unseren Fällen die Plasmazellvermehrung im Knochenmark nicht besonders stark ist und im Blut nur einmal, im Falle der Hyperproteinämie, eine erhöhte Plasmazellzahl (7%) gefunden werden konnte, so ist wohl kaum anzunehmen, daß die so zahlreichen Plasmazellen anderer Organe aus dem Knochenmark stammen und mit dem Blut verteilt worden sind. Daß jedoch auch jene Plasmazellen, die wir in Lymphknoten, Milz, Lunge und Leber finden, etwas mit dem Eiweißgehalt des Blutes zu tun haben, scheint uns nach unseren Resultaten gesichert.

Es muß noch kurz eingegangen werden auf eine Beobachtung von *Leitner:*

Er konnte nämlich in einem Fall von Viridanssepsis eine Plasmazellvermehrung im Knochenmark von 8,5% und dazu eine Hypoproteinämie von 5,4% finden. Dadurch, daß dieser Fall eine normale prozentuale Verteilung von Albumin und Globulin aufweist, widerspricht er unserer Anschauung, daß die vermehrten Plasmazellen Globulin bilden.

Wir bezweifeln jedoch, daß das Resultat einer einmaligen Sternalpunktion, von dem wir nicht wissen, ob es nicht von lokalen Entzündungsvorgängen beeinflußt ist, als Gegenbeweis unserer Auffassung dienen kann.

## *Zusammenfassung.*

Sowohl bei der Hypoproteinämie als auch bei der Hyperproteinämie mit relativer oder absoluter Globulinvermehrung kommt eine oft erhebliche Wucherung der Plasmazellen in den Geweben vor, besonders in den Lymphknoten und im Knochenmark. Der Grund der Eiweißverschiebung wird auf ein Absinken des Albu-

mins bei Leberschaden oder auf ein Ansteigen des Globulins bei vermehrter Antikörperbildung zurückgeführt. Man kann annehmen, daß die Größe dieser beiden Faktoren dafür verantwortlich ist, ob der Gesamteiweißgehalt des Blutes unter oder über der Norm liegt. Die Plasmazellen vermehren sich, um den erhöhten Globulinbedarf des Körpers zu decken, sie bilden allem Anschein nach das Globulin.

*Résumé.*

Dans l'hyperprotéinémie et l'hypoprotéinémie avec hyperglobulinémie absolue ou relative les plasmocytes sont considérablement augmentés dans les tissus, surtout ganglions lymphatiques et moelle osseuse. La perturbation de l'équilibre protéinique relève vraisemblablement d'une chute du taux de l'albumine d'une part (état pathologique du fo[illegible]) et d'une surproduction d'anticorps d'autre part (infection chronique). Dans les deux cas existe un besoin en globulines : compensation de la perte d'albumines, apport aux tissus d'une plus grande quantité d'anticorps. L'augmentation des plasmocytes permet d'admettre que ces cellules fabriquent les globulines. Il est probable que ces cellules dérivent des cellules réticulaires.

*Riassunto.*

Trovasi nell'ipoproteinemia come pure nell'iperproteinemia con aumento relativo o assoluto di globulina una proliferazione spesso rilevante delle cellule giganti nei tessuti, specie nei gangli linfatici e nel midollo osseo. Si ammette che questo spostamento albumineo sia provocato da una diminuzione dell'albumina in lesioni del fegato o da un aumento della globulina nella produzione aumentata di anticorpi. Lo stato sotto- o sopranormale del contenuto totale albumineo può dipendere della grandezza di questi due fattori. Le cellule giganti si aumentano per contentare il bisogno di globuline del corpo e formano apparentemente la globulina.

*Summary.*

In hypoproteinemia as well as in hyperproteinemia with relative or absolute globulin-increase a pronounced proliferation of plasma cells is found especially in the lymphnodes and in the marrow bone. The shifting of the proteins is caused either by a

diminution of the plasma albumen due to liver damage or by an increase of the globulins during increased antibody output. It is assumed that it depends on the predominance of the one or the other of these two factors whether the total protein content is above or below the normal level. The plasma cells proliferate according to the globulin requirements of the body. The plasma-globulin seems to derive from them.

### *Literatur.*

*Apitz,* Virchows Arch. *300,* 113, 1937 u. *306,* 631, 1940. — *Askanazy* u. *Dubois-Ferrière,* Helvetica med. Acta *9,* 427, 1942. — *Bing-Jens,* Ugeskr. Laeg. 797, 1940. — *Bjørnboe* u. *Gormsen,* Acta path. skandin. *20,* 649, 1943. — *Braß,* Frankf. Ztschr. f. Path. *58,* 56, 1944. — *Dirr,* Erg. inn. Med. *57,* 260, 1939. — *Dubois-Ferrière,* Schweiz. med. Wschr. *45,* 1346, 1943. — *Fleischhacker,* Dtsch. Arch. f. klin. Med. *186,* 506, 1940. — *Gormsen,* Diss. Kopenhagen 1942. — *Groß* u. *Brockmann,* Dtsch. Ztschr. f. Verdauung u. Stoffwechselkrankheiten *3,* 1, 1940. — *Heinlein,* Z. exper. Med. *112,* 535, 1943. — *Keilhack,* Dtsch. Arch. klin. Med. *191,* 36, 1943. — *Keilhack* u. *Link,* Dtsch. Arch. klin. Med. *188,* 88, 1941. — *Kits van Waveren,* Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1055, 1941. — *Leitner,* Schweiz. med. Wschr. *44,* 115, 1944. — *Moeschlin,* Helvetica med. Acta *7,* 227, 1940. — *Oettel,* klin. Wschr. I, 65, 1941. — *Pinösch,* Helvetica med. Acta *10,* 251, 1943. — *Rohr,* Helvetica med. Acta *5,* 544, 1938. — *Stadler* u. *Stinger,* J. of Paediatr. *18,* 84, 1941. — *Wegelin,* Schweiz. med. Wschr. 1189, 1943. — *Wuhrmann* u. *Leuthard,* Helvetica med. Acta *7,* 565, 1940. — *Wuhrmann* u. *Wunderli,* Helvetica med. Acta *10,* 1943; Suppl. 10.